

卵巣癌治療中に皮膚筋炎を発症し治療に難渋した一例

徳本 佑奈¹⁾・依田 尚之²⁾・兼森 雅敏²⁾・岡本 和浩²⁾・松岡 敬典²⁾
小川千加子²⁾・中村圭一郎²⁾・長尾 昌二²⁾・増山 寿²⁾

1) 広島市立広島市民病院 産科・婦人科

2) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室

Dermatomyositis requiring systemic treatment developed during ovarian cancer treatment: a case report

Yuna Tokumoto¹⁾・Naoyuki Ida²⁾・Masatoshi Kanemori²⁾・Kazuhiro Okamoto²⁾・Hirofumi Matsuoka²⁾
Chikako Ogawa²⁾・Keiichiro Nakamura²⁾・Shoji Nagao²⁾・Hisashi Masuyama²⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

今回、我々は卵巣癌治療中に急激な筋力低下、嚥下障害を伴った皮膚筋炎を経験した。全身状態不良の中で積極的な卵巣癌治療を優先的に行うことで皮膚筋炎の改善を認めため報告する。

【症例】68歳、女性。1ヶ月前に当院にて審査腹腔鏡手術を行い卵巣癌ⅢC期（FIGO2014, pT3cN0M0）高異型度漿液性癌と診断した。MychoiceTM診断システムを提出した上で、結果開示までの間、術前化学療法としてddTC（Dose dense PTX + CBDCA）療法を開始した。1サイクル施行後、急激な筋力低下、嚥下障害が出現し、皮膚筋炎が疑われ当科入院となった。Gottron丘疹や著明な筋原性酵素の上昇を認め、抗TIF1 γ 抗体陽性であり、卵巣癌を契機に発症した皮膚筋炎と診断した。皮膚筋炎に対しステロイド投与を開始した。肝酵素の上昇を伴っていたが、筋原性酵素の低下に伴い改善したことから筋肉の崩壊に伴う肝酵素の上昇と診断し、第8病日に化学療法2サイクル目を施行した。卵巣癌の病状制御は良好であったが、皮膚筋炎に対する治療反応が乏しく免疫グロブリン療法も併用した。ステロイド投与と抗癌剤治療による低免疫状態のため全身管理に苦慮し、リハビリテーションも遅々としたものであった。化学療法5サイクル終了後、残存病変の完全切除による皮膚筋炎の改善を期待し、単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、大網切除術を施行し、肉眼的残存腫瘍なしとできた。その後も化学療法とリハビリテーションを継続し、術前に比して著明に四肢の筋力や嚥下機能の向上を認めた。

【結語】皮膚筋炎と卵巣癌の治療を併用することは長期的で繊細な全身管理を要するが、化学療法だけでなく手術療法を伴った卵巣癌の標準治療を適切に敢行することが皮膚筋炎の改善に繋がった。

We experienced a case of dermatomyositis with sudden muscle weakness and dysphagia during ovarian cancer treatment. A 68-year-old woman was diagnosed with high grade, serous, stage III C (T3cN0M0) ovarian cancer using laparoscopy. After one cycle of ddTC (dose dense PTX+ CBDCA), the patient developed sudden muscle weakness and dysphagia, which was suspected as dermatomyositis. Steroids were started for dermatomyositis. She had elevated liver enzymes, which improved with a decrease in myogenic enzymes. A diagnosis of elevated liver enzymes associated with muscle collapse was made. A second cycle of chemotherapy was administered. Disease control of the ovarian cancer was good, but the patient was also treated with immunoglobulin therapy due to poor therapeutic response to dermatomyositis. After five cycles of chemotherapy, she underwent complete excision of the residual lesions, hoping for improvement of the dermatomyositis. The patient is currently undergoing rehabilitation, while continuing chemotherapy. Improvement in limb muscle strength and swallowing function was observed compared to the preoperative status. Combining dermatomyositis and ovarian cancer treatment requires long-term and delicate systemic management; however, appropriate implementation of standard ovarian cancer treatment with surgery, as well as chemotherapy, can lead to improvement of dermatomyositis.

キーワード：卵巣癌, 抗TIF1 γ 抗体, 皮膚筋炎

Key words: ovarian cancer, anti-TIF1 γ antibody, dermatomyositis

緒言

皮膚筋炎（dermatomyositis, 以下DM）は多発性筋炎（polymyositis）とともに自己免疫性筋炎であり、特徴

的な皮疹を伴う場合にDMと診断される。近年では、DM患者の75%以上に自己抗体が検出され、それぞれの自己抗体に特徴的な臨床症状を認めることが明らかになっている。抗TIF1 γ 抗体は代表的な筋炎特異的自己

抗体の一つであり悪性腫瘍と関連する。¹⁾今回、卵巣癌治療中に抗TIF1 γ 抗体陽性皮膚筋炎を発症し、皮膚筋炎に対する療法と並行して卵巣癌治療を継続することで、筋炎症状の改善を得られた一例を経験した。

症 例

症例：68歳

妊娠歴：2妊2産

既往歴：急性肝炎、甲状腺腫、高血圧、2型糖尿病

家族歴：肝細胞癌（父）

アレルギー：なし

【現病歴】

患者は3ヶ月前より腹部膨満感を認め、1ヶ月前に近医内科を受診した。CA125の上昇と腹部CTにて腹水貯留と充実成分を伴う骨盤内腫瘍と腸間膜播種結節を認め、卵巣癌の疑いで精査加療目的に当科紹介となった。審査腹腔鏡手術を施行し、ダグラス窩は閉鎖、腹膜全体に播種病変を認めた。肝実質には腫瘍形成なく、腸間膜に明らかな播種はなし。横隔膜下には多数の播種を認めた。Predictive Index 4点、腹水量は6200mlであった。腹膜播種生検を行い、術中迅速組織診断ではHigh grade serous carcinomaであり、卵巣癌ⅢC期と診断した。播種病変が広範囲のため、一次的腫瘍減量手術（PDS）ではR0は得られないと判断し、NAC-IDSの方針とした。術後経過良好で術後8日目よりddTC（Dose dense PTX + CBDCA）療法（PTX：80mg/m²、CBDCA：AUC5）を開始し、大きな問題なく退院した。術後1ヶ月後より全身疼痛、筋力低下、嚥下障害が出現し、皮膚筋炎が疑われ、精査加療目的に当科入院となった。

【入院時所見】



図1 腹部CT 冠状断（紹介時）

骨盤内に充実部分を有する腫瘍（矢印）あり。上腹部まで達する腹水（▽）あり。

身長：154.3cm、体重：54kg

血圧：156/92mmHg

<現症>

手指～手背にGottron丘疹あり（図2）

ヘリオトロープ疹は目立たない

体動時の筋肉痛NRS 5/10 近位筋優位の四肢筋痛あり

右上肢：耳まで 左上肢：肩まで挙上可能

嚥下困難あり 開口2横指

<臨床検査所見>

WBC 5800/ μ L (neu 76.7%, eo 0.1%, lym 13.3%), RBC 3.87×10^4 / μ L, Hb 10.8g/dL, PLT 33.1×10^4 / μ L, CRP 1.56mg/dL, UN 9.8mg/dL, Cre 0.31mg/dL, γ -GTP 34IU/L, AST 269IU/L, ALT 93IU/L, LDH 815IU/L, CK 4457IU/L, T-Bil 0.63mg/dL, TP 5.7g/dL, Alb 2.6g/dL, ミオグロビン 1266ng/mL, HbA1c 7.0%, CA19-9 <0.4U/mL, CA125 60.5U/mL, KL-6 2819 U/mL

抗核抗体・抗RF抗体・抗U1RNP抗体・抗ScL-70抗体・抗Sm抗体・抗SS-A抗体・抗セントロメア抗体・抗ds-DNA抗体・PR3-ANCA・MPO-ANCAはいずれも陰性

抗TIF1 γ 抗体陽性、抗ARS抗体・抗Mi-2抗体・抗MDA5抗体はいずれも陰性

<画像検査所見>

・胸腹部CT：間質性肺炎像なし。卵巣癌病変は審査腹腔鏡手術施行前と比較して著変なし。

・右腕MRI：右肩関節周囲～上腕～前腕や右側胸部の筋肉や皮下脂肪に炎症性変化あり。（図3）

<その他検査所見>

・皮膚生検（手背紅斑部）

診断：Superficial perivascular dermatitis

所見：真皮浅層にメラノファージあり。血管周囲に少数



図2 Gottron丘疹

両側手指～手背にGottron丘疹あり。写真は右手。

のリンパ球浸潤あり。PAS染色陽性の塊状基底膜の肥厚はなし。

・ Mychoice™診断システム (Myriad genetics)

HRD : positive, GIS : 78

Tumor Mutation BRCA1/BRCA2 Status : Negative for a clinically significant mutation

【入院後経過】 (図 4)

臨床症状・検査所見より皮膚筋炎が疑われ、プレドニゾン (PSL) 60mg/日の投与を開始した。診断基準²⁾ (表 1) を参考に、1) 皮膚症状かつ2) 上肢近位筋の筋力低下、3) 筋肉の自発痛、4) 血清中筋原性酵素の

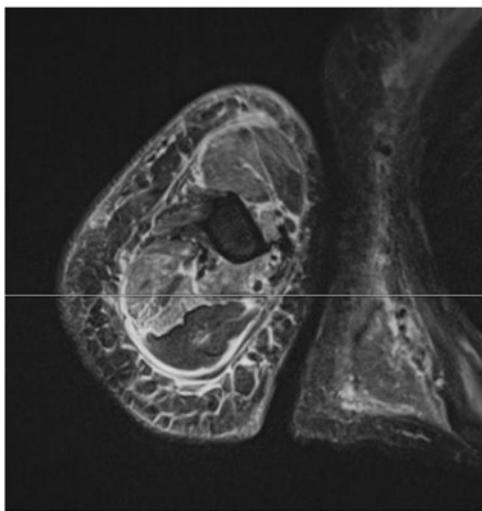


図 3 右腕MRI T2強調画像

上腕筋肉内・皮下脂肪にT2高信号を呈する炎症性変化あり。

上昇、7) CRPの上昇、8) 抗TIF1γ抗体陽性を満たし、抗TIF1γ抗体陽性皮膚筋炎と診断した。

術前治療経過：原疾患治療と並行し、皮膚筋炎への加療を並行して行った。血中肝酵素上昇を伴っていたが、筋原性酵素の低下に伴い改善したことから皮膚筋炎を誘因とする筋肉崩壊によるものと診断し、化学療法を継続した。Mychoice™診断システムの結果はHRD陽性 (GIS : 78) であり、PAOLAレジメンを見据えてレジメンを変更し、第 8 病日に化学療法 2 サイクル目 (TC+Bev : PTX+CBDCA+Bevacizumab) (PTX : 175mg/m², CBDCA : AUC 6, Bevacizumab : 15mg/kg) を行った。皮膚筋炎に対する治療反応が乏しく、免疫グロブリン静注療法 (IVIg) を追加した。その後、血中筋原性酵素・肝酵素は低下傾向を認め、ステロイドを漸減した。第30病日 (化学療法 3 サイクル目 day 2) に誤嚥性肺炎を発症し、SBT/ABPC投与を開始した。肺炎像は改善傾向であったが、第40病日化学療法 3 サイクル目 day 12) にGrade 3の好中球減少と持続する38度台の発熱を認め、発熱性好中球減少症 (以下FN) と診断し、抗生剤をMEPMへ変更しG-CSF投与も行った。FNのため減量して化学療法を5サイクル目まで継続した。リハビリテーションも同時に行っていたが、ADLの改善はわずかであった。嚥下機能に関しては2mlの水分の経口摂取も施行できない状態であった。

術後の誤嚥、術後の長期臥床に伴う筋力低下の遷延を懸念し、このまま化学療法のみ継続する方針、数サイクルの化学療法を追加し、その時の全身状態で再度手術療

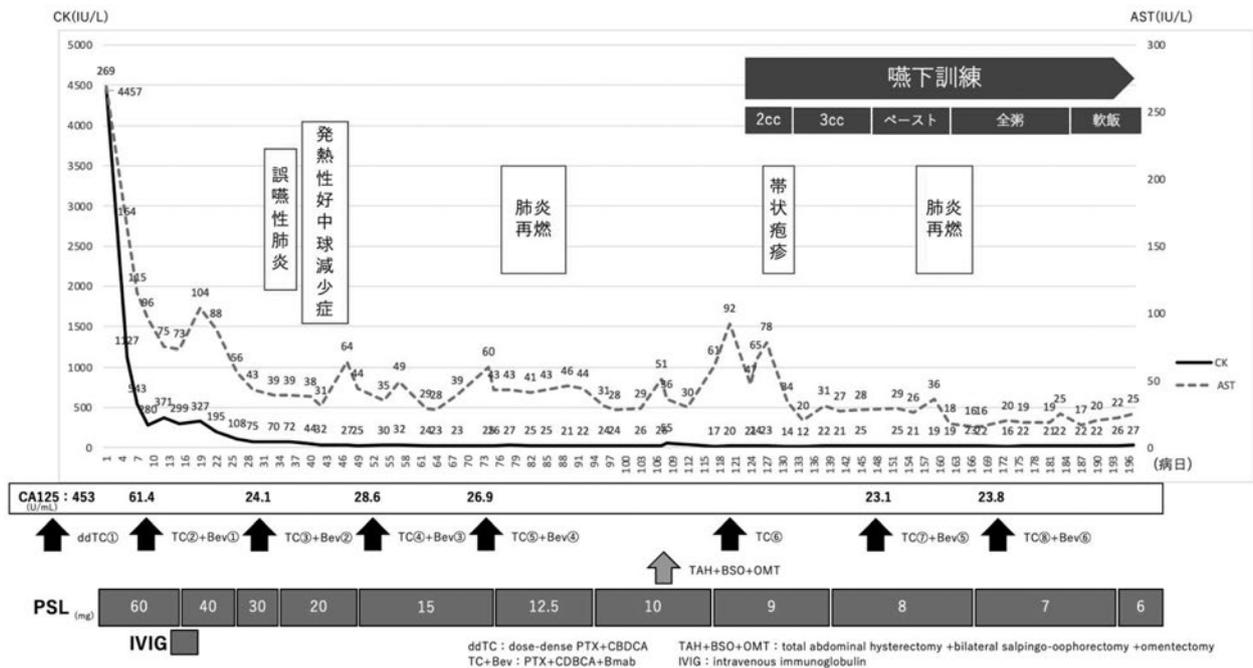


図 4 臨床経過

CK, ASTの推移：PSL開始後急激に筋原性酵素の低下あり。

法を考慮する方針，現時点での手術療法による完全切除，皮膚筋炎の改善を期待する方針を検討した。術前検査の結果，呼吸機能は審査腹腔鏡手術前と同程度であり，耐術能ありと診断されたため手術療法の方針となった。術前の骨盤MRI（図5）では，右卵巢の原発巣の縮小を認めた。第107病日に単純子宮全摘出術，両側付属器摘出術，大網切除術を施行した。右卵巢に病変を認めたが，腹膜や大網への播種病変は認めず，肉眼的残存なく手術を終了した。

術後治療経過：ADLの大幅な改善を認め，術後1週間で病棟内の自立歩行も可能となった。嚥下機能も1回2mlのとりみ食の嚥下から徐々に食上げ可能となり，軟食の経口摂取が可能となった。化学療法とリハビリテーションを継続し，第201病日に退院となった。今後

は維持療法の方針としている。

考 案

皮膚筋炎は特徴的な皮膚症状と骨格筋障害が生じる自己免疫性疾患である。診断基準²⁾（表1）にもあるように，特異的な自己抗体が複数発見されており，それぞれの自己抗体と臨床症状に相関があることが明らかになっている¹⁾。抗TIF1- γ 抗体は成人DMの約15～25%に陽性となり，抗TIF1- γ 抗体陽性成人DMは，高率に悪性腫瘍を合併する³⁾。抗TIF1- γ 抗体陽性DMの筋症状は比較的軽症だが，嚥下障害を高率に伴うことが特徴といわれている⁴⁾。抗TIF1- γ 抗体陽性成人DMでは悪性腫瘍の検索が必須であり，DMと悪性腫瘍が同時に診断されることが多いが，一方が先行する症例も存在する。

自験例では，卵巢癌の診断はDM発症の1ヶ月前であった。手指～手背のみにGottron丘疹を認め，皮膚症状は比較的軽症であったが，四肢近位筋力低下と高度嚥下機能障害を認め，抗TIF1- γ 抗体陽性DMの特徴に当てはまると考えられる。悪性腫瘍の治療中に筋力低下や皮膚症状を認めた場合は，DMを鑑別疾患として検討すべきである。自験例では化学療法開始後にDMを発症し，腫瘍崩壊がDMの誘因になった可能性がある。しかしDM発症が先行する症例もあるため，腫瘍崩壊とDMの因果関係については断言できない。

DMにおいて，高度の筋力低下や嚥下機能障害を伴う場合は，治療反応性が悪く，特に嚥下機能障害は生命予後を規定する要因の一つである⁵⁾。また，悪性腫瘍を合併した場合も治療反応性が悪いとされており⁵⁾，自験例はかなりの治療抵抗性が予想された。DMのガイドラインでは，治療の第一選択薬は副腎皮質ステロイドとされており，治療抵抗性の嚥下機能障害に対して，免疫グロブリン静注療法を試みても良いとされている⁵⁾。寛解を得られた症例は少なく⁵⁾，自験例でも副腎皮質ステロイ

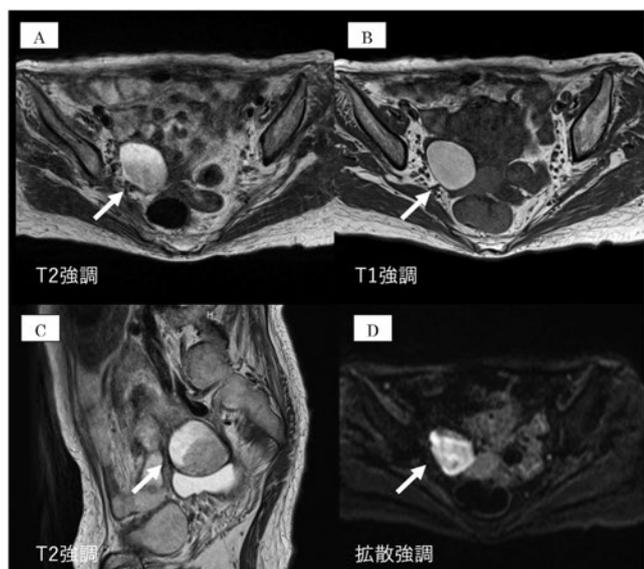


図5 術前骨盤MRI

A, B, D（水平断）：右卵巢由来と思われるT2高信号，T1高信号，拡散制限を伴う腫瘍あり。
C（矢状断）：骨盤内に腫瘍あり。

表1 皮膚筋炎の診断基準（文献2より引用）

1	皮膚症状	a)ヘリオトロープ疹	両側又は片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑
		b)Gottron 丘疹	手指関節背面の丘疹
		c)Gottron 徴候	手指関節背面および四肢関節背面の紅斑
2	上肢又は下肢の近位筋の筋力低下		
3	筋肉の自発痛又は把握痛		
4	血清中筋原性酵素（CK、ALD）の上昇		
5	筋炎を示す筋電図変化		
6	骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛		
7	全身性炎症反応（発熱、CRP 上昇、又は赤沈亢進）		
8	筋炎特異的自己抗体陽性（抗ARS抗体、抗MDA5抗体、抗Mi-2抗体、抗TIF1 γ 抗体、抗NXP2抗体、抗SAE抗体、抗SRP抗体、抗HMGR抗体）		
9	筋生検で筋炎の病理所見：筋線維の変性及び細胞浸潤		
皮膚筋炎	18歳以上で発症したもので、1の皮膚症状のa)～c)の1項目以上を満たし、かつ経過中に2～9の項目中4項目以上を満たすもの。 *太字は自験例での該当項目		

ドと並行してIVIGを施行したが、嚥下機能の改善は乏しかった。また、免疫抑制療法による免疫低下と嚥下機能障害による誤嚥性肺炎の発症と再燃を繰り返し、長期的な全身管理が必要であった。

DMに対する治療は副腎皮質ステロイドを軸とする免疫抑制療法であるが、悪性腫瘍存在下では奏効しないことも多く、原則として悪性腫瘍に対する治療を優先する^{1) 5)}。悪性腫瘍除去術により皮膚症状・筋炎症状の改善が得られる症例報告も散見される^{6) 7)}。悪性腫瘍による全身状態の低下に加え、免疫抑制療法による免疫低下は懸念すべき点である。また、腫瘍除去が可能であった場合でも、副腎皮質ステロイド使用による創傷治癒の遅延や、呼吸機能の低下による挿管期間の延長などのリスクも考慮して手術を行わなければならない。八木らによる悪性腫瘍が先行した抗TIF1- γ 抗体陽性DM 5例の検討では、DMに対する治療反応性は全例で良好だったが、5例中4例で悪性腫瘍が再発あるいは転移し、いずれも腫瘍関連死の転機をとり予後不良であったと報告されている⁷⁾。

自験例においては、血中肝酵素が高値であったが筋肉崩壊による一過性の上昇と判断し化学療法を継続した。また、免疫抑制療法と化学療法の併用による免疫低下のため、FNを発症したが、抗生剤加療とG-CSF投与を適切に行うことで化学療法を遅滞なく継続することができた。化学療法を継続することで腫瘍マーカーの低下や画像上の原発巣縮小を得られ、臨床的に奏功していたが、DM症状の改善は乏しかった。手術療法により肉眼的完全切除を得たことでDM症状が著明に改善したことから、悪性腫瘍の標準治療を最大限可能な範囲で行うことが必要であると考えられた。

結 語

卵巣癌治療中に皮膚筋炎を発症した一例を経験した。悪性腫瘍治療中に筋痛や筋力低下が出現した際には皮膚筋炎も鑑別疾患として検討すべきである。また、重症な皮膚筋炎の治療は難渋するが、最大限原因となる悪性腫瘍の標準治療を行うことが重要である。長期的な集学的治療を継続する必要がある。

この論文に関連して開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) 松下貴史. 皮膚筋炎. 皮膚臨床 2021; 63(10): 1501-1507.
- 2) 自己免疫疾患に関する調査研究班. 多発性筋炎・皮膚筋炎診断基準. 難病情報センター. 2022年, <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4080>.

[2022.06.28].

- 3) 藤本学. 皮膚筋炎特異抗体の最近の知見. 臨床神経学 2014; 54(12): 1110-1112.
- 4) 藤本学. 皮膚筋炎. 皮膚臨床 2017; 59(8): 1261-1268.
- 5) 自己免疫疾患に関する調査研究班. 多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン (2020年暫定版). 厚生労働省. 2020年, <http://www.aid.umin.jp/achievement/PMDMGL2020.pdf>. [2022.09.01].
- 6) 國土貴嗣, 志田大, 佐藤公太, 稲田健太郎, 井上暁, 荒井邦佳. 切除により皮膚筋炎・間質性肺炎が軽快した直腸S状部癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 2010; 71(5): 1241-1246.
- 7) 浜田勉, 板垣雪絵. 皮膚筋炎. 胃と腸 2003; 38(4): 543-546.

【連絡先】

徳本 佑奈
 広島市立広島市民病院産科・婦人科
 〒730-8518 広島県広島市中区基町7-33
 電話: 082-221-2291 FAX: 082-223-5514
 E-mail: sky.limit.1013@gmail.com